

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

JP 60-004189

SPECIFICATION

1. TITLE OF INVENTION

PROCESS FOR PREPARING β -LACTAM COMPOUNDS

2. CLAIM

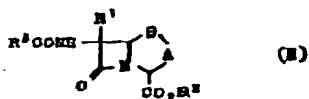
A process for preparing β -lactam compounds, which comprises reacting a compound of the formula:



[wherein A is $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ or $-\text{CH}_2\text{-CB=}$ (in which B is a hydrogen atom, a halogen atom, an alkoxy group, a vinyl group or $-\text{CH}_2\text{D}$ (in which D is a hydrogen atom, a halogen atom, an alkoxy group, an acetoxy group, a carbamoyloxy group, an alkylthio group, an aromatic heterocycle-thio group or a pyridinio group)), R^1 is a hydrogen atom or an alkoxy group and R^2 is a hydrogen atom, a metal atom or an ester residue] with a carboxylic acid or its salt of the formula:



[wherein R^3 is an acyl group and R^4 is a hydrogen atom, a metal atom or an ammonium ion] in the presence of phosphorus oxychloride to give a compound of the formula:



[wherein A, R^1 , R^2 and R^3 are each as defined above].

3. DETAILED EXPLANATION OF INVENTION

The present invention relates to a process for preparing a β -lactam antibiotic derivative by acylation of an amino group in a β -lactam antibiotic substance.

A variety of β -lactam antibiotic substances obtainable by acylation of an amino group in β -aminopenicillanic acid or γ -aminocephalosporanic acid derivatives exhibit excellent anti-microbial activity and are used widely as anti-microbial agents. For acylation of an amino group in β -aminopenicillanic acid or γ -aminocephalosporanic acid derivatives, there are known many methods, which include acid chloride method using phosphorus pentoxide or thionyl chloride, Vilsmeier method using DMF- POCl_3 , mixed acid anhydride method with isobutyloxycarbonyl chloride, activated esterification method with N-hydroxybenzotriazole-DCC or triphenylphosphine-diethylazodicarboxylate, etc.

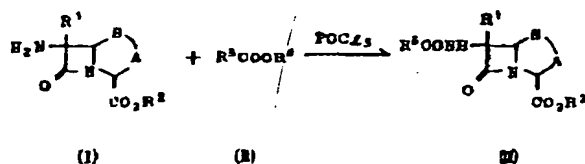
Said acylation methods are defective in having strict limitation on the reaction temperature and the solvent to be used and being apt to cause side reactions. For instance, the double bond at the 3-position of cephalosporins is rearranged to the 2-position; an oxime group in an acylating agent is isomerized from the syn form to the anti form; a tert-butoxycarbonyl group as an acyl-protective group is so weak to an acid that elimination of the protective group takes place, etc. Due to such side reactions, conventional acylation methods make frequently the isolation of the objective product troublesome. Also, the activated esterification method using, for instance, N-hydroxybenzotriazole-DCC or triphenylphosphine-diethylazodicarboxylate produces the by-products originated from the reagents in addition to said side reactions, whereby separation of the objective product becomes difficult.

In order to overcome the above defectiveness, the present inventors have investigated extensively on various methods for acylation of the amino group in β -lactam antibiotic substances and found that the acylation with phosphorus oxychloride facilitates the reaction operation and does neither cause said side reactions nor produce any hardly separable by-products from the reagent. Thus, it provides a very excellent acylation method. This invention is based on the above finding.

In the formula (I), R^1 is a hydrogen atom or an alkoxy group such as methoxy or ethoxy, and R^2 is a hydrogen atom, a metal atom (e.g. lithium, sodium, potassium) or an ester residue. Examples of the ester residue are a carboxyl-protecting group which is not limitative and includes any group usually employed for protection of a carboxyl group in β -lactam antibiotic substances (e.g. tert-butyl, benzhydryl, 2,2,2-trichloroethyl, aryl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl, trimethylsilyl, methoxy-methyl, benzyloxymethyl, phenacyl), a group of the formula: $-CHR^5CO_2R^6$ wherein R^5 is a hydrogen atom or a lower alkyl group (e.g. methyl, ethyl) and R^6 is a C_{1-6} straight or branched alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl, 3-pentyl, tert-pentyl, hexyl, 3-hexyl) or a C_{1-6} cycloalkyl group (e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl) and a group of the formula: $-CH_2COOR^7$ wherein R^7 is a lower alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl) or a cycloalkyl group substituted with lower alkyl (e.g. 1-methyl-1-cyclopentyl, 1-methyl-1-cyclohexyl, 1-ethyl-1-cyclopentyl).

A is $-C(CH_3)_2-$ or $-CH_2-CB=$ in which B is a hydrogen atom, a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine), an alkoxy group (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy), a vinyl group or $-CH_2D$ in which D is a hydrogen atom, a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine), an alkoxy group (e.g. methoxy, ethoxy), an acetoxy group, a carbamoyloxy group, an alkylthio group (e.g. methylthio, ethylthio), an aromatic heterocycle-thio group (e.g. 1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-carboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-(2-dimethylaminoethan-1-yl)-1H-tetrazol-5-ylthio, 1,3,4-thiadiazol-2-ylthio, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio, 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-ylthio) or a pyridinio group (e.g. 1-pyridinio, 4-carbamoyl-1-pyridinio), etc.

The present invention is concerned with a process for preparing the compound of the formula (III) which comprises reacting the compound of the formula (I) and the compound of the formula (II) using phosphorus oxychloride in the presence of a base.



In the formula (II), R³ is

a chloromethyl group;

a dichloromethyl group;

an optionally substituted phoxymethyl group, the substituent being halogen (e.g. chlorine, bromine), methoxy, nitro or acetoxy present at the o-, m- or p-position);

an aromatic heterocycle-substituted methyl group (e.g. 2-thenyl, furfuryl, 2-protected aminothiazol-4-ylmethyl, the protective group being not limitative and including such conventional ones as trityl, formyl, chloroacetyl, trifluoroacetyl, tert-butoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl or allyloxycarbonyl);

a 2-aminothiazol-4-ylmethyl group;

a group of the formula: R⁸CH(NHR⁹)- wherein

R⁸ is phenyl;

o-, m- or p-hydroxyphenyl in which the hydroxyl group is optionally protected with any conventional group such as trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, allyloxycarbonyl or 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl);

an aromatic heterocyclic group (e.g. 2-furyl, 2-thienyl); or

a group of the formula: -CHR¹¹-OR¹⁰ wherein R¹⁰ is hydrogen or a protective group for hydroxyl, the protective group being not limitative and including trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, allyloxycarbonyl, methoxymethyl and tetrahydropyranyl and R¹¹ is lower alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl), and

R⁹ is hydrogen;

a protective group for amino (the protective group being not

limitative and including formyl, acetyl, chloroacetyl, trifluoroacetyl, trityl, tert-butoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl and allyloxycarbonyl); or an acyl group of the formula: $R^{12}CO-$ wherein R^{12} is 4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl, 6,7-dihydroxychromon-3-yl, 4-hydroxy-6-methylpyridin-3-yl, 4-hydroxy-1,5-naphthyridin-3-yl or N-3,4-dihydroxybenzoyl)-N-methylamino, the hydroxyl group in these groups being protected with any conventional protective group for hydroxyl such as acetyl, trifluoroacetyl, chloroacetyl, benzoyl, p-nitrobenzoyl, tetrahydropyranyl, methoxymethyl, benzyloxymethyl, trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, trityl, tert-butyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl or allyloxycarbonyl;

a group of the formula: $R^6R^{15}CH-$ wherein

R^6 is as defined above; and

R^{15} is carboxy, protected carboxy (the protective group being not limitative and including tert-butyl, trityl, benzhydryl, trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, 2,2,2-trichloroethyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl or allyl) or sulfonyloxy;

a group of the formula: $R^{14}NH \quad X$

wherein

$N \quad -C(=NOR^{15})-$

R^{14} is hydrogen or a protective group for amino, the protective group being not limitative and including trityl, formyl, acetyl, chloroacetyl, trifluoroacetyl, tert-butoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl and allyloxycarbonyl; R^{15} is a straight or branched alkyl group (e.g. as methyl, propyl isopropyl) optionally bearing a substituent of 1 to 3 carbon atoms such as methyl, ethyl, fluorine, chlorine, bromine, hydroxyl, acetoxy, dimethylamino or carboxy, which may be specifically $-CH_2CH_2R^{16}$ (wherein R^{16} is fluorine, chlorine, bromine, hydroxyl, acetoxy, dimethylamino or carboxy) or $-CR^{17}R^{18}-CO_2R^{19}$ (wherein R^{17} is hydrogen, methyl or ethyl, R^{18}

is hydrogen, methyl or ethyl and R^{19} is hydrogen or a protective group for carboxy (the protective group being not limitative and including tert-butyl, trityl, benzhydryl, trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, 2,2,2-trichloroethyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl or allyl)); and

X is NH, oxygen or sulfur;

the oxime in the formula taking a syn-form; or

a group of the formula: $Z-CH_2-CO-C(=NOR^{16})$ - wherein

Z is hydrogen, halogen (e.g. chlorine, bromine, iodine), mesyloxy, tosyloxy or benzenesulfonyloxy; and

R^{16} is as defined above;

the oxime in the formula taking a syn form.

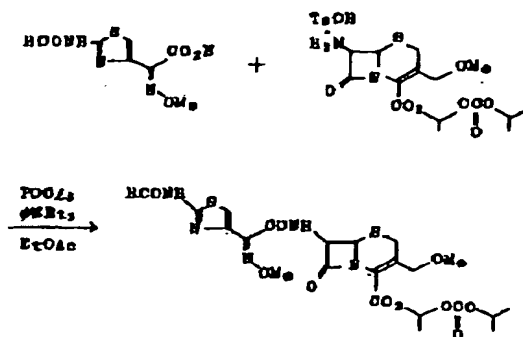
R^4 is a hydrogen atom, a metal atom (e.g. sodium, lithium, potassium) or an ammonium ion such as the one formed from an amine (e.g. dimethylamine, diethylamine, diisopropylamine, dioctylamine, dicyclohexylamine, dicyclohexylisopropylamine, triethylamine, tributylamine, DABCO, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, pyridine, lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, quinoline, isoquinoline) with R^3COOH wherein R^3 is as defined for R^3 in the formula (II).

The compound of the formula (I) and the compound of the formula (II) are dissolved or suspended in an organic solvent (which is not limitative and includes aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), acetonitrile, ethyl acetate, acetone, water and their mixtures), phosphorus oxychloride is added thereto in the presence of 1 to 3 equivalents of a secondary or tertiary amine (which is not limitative insofar as the progress of the reaction is not prevented and includes secondary amines (e.g. dimethylamine, diethylamine, diisopropylamine, dioctylamine, dicyclohexylamine, cyclohexylisopropylamine) and tertiary amines (e.g. triethylamine, tributylamine, DABCO, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, pyridine, lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, quinoline, isoquinoline) at a temperature of -30°C to room temperature, and the reaction is effected for a period of 10 minutes to several hours. Treatment of the reaction mixture by

an ordinary procedure affords the compound of the formula (III) wherein R1, R2, R3 and A are each as defined above, which may be further purified by chromatography, recrystallization or reprecipitation to give the objective product.

The present invention will be hereinafter explained by way of Examples.

[Example 1]



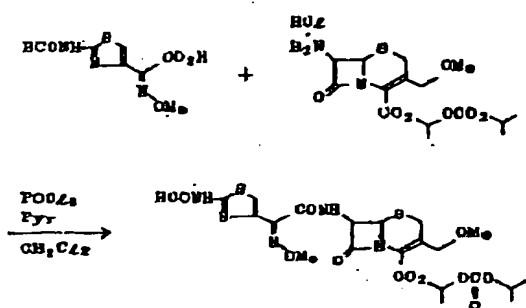
1-(Isopropoxycarbonyloxy)ethyl 7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyimino-acetamido]-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate
(Isomer A based on the ester portion)

2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (252 mg) and 1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate p-toluenesulfonate (Isomer A) (547 mg) are suspended in ethyl acetate (6 ml), N,N-diethylaniline (478 mg) is added thereto, and the resultant mixture is cooled to -10°C . A solution of phosphorus oxychloride (169 mg) in ethyl acetate (1 ml) is dropwise added thereto, followed by stirring at the same temperature as above for 20 minutes. The reaction mixture is washed with dilute hydrochloric acid, 5 % aqueous sodium hydrogen carbonate solution and an aqueous sodium chloride solution in order, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is washed with diisopropyl ether and collected by filtration to give said objective compound (537 mg).

NMR (δ ppm, deuteroacetone):

1.20 (3 H , d , J = 8 Hz) , 1.54 (3H ,
d , J = 8.5 Hz) , 2.20 (3 H , s) , 2.50 (2 H , s) , 3.00 (3 H , s) , 4.23 (2 H , s) , 4.82 (1 H , H_op , J = 8 Hz) , 5.15 (1 H , d , J = 5 Hz) , 5.99 (1 H , dd , J = 5 Hz , J = 8 Hz) , 6.70 (1 H , q , J = 8.5 Hz) , 7.33 (1 H , s) , 8.30 (1 H , d , J = 9 Hz) , 8.50 (1 H , s)

[Example 2]



1-(Isopropoxyxycarbonyloxy)ethyl 7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyimino-acetamido]-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate
(Isomer B based on the ester portion)

[2a]

2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (252 mg) and 1-(isopropoxyxycarbonyloxy)ethyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (Isomer B) (411 mg) are suspended in methylene chloride (6 ml), pyridine (253 mg) is added thereto, and the resultant mixture is cooled to -15°C. A solution of phosphorus oxychloride (169 mg) in methylene chloride (1 ml) is dropwise added thereto, followed by stirring at the same temperature as above for 20 minutes. The reaction mixture is admixed with ethyl acetate, washed with dilute hydrochloric acid, 5 % aqueous sodium hydrogen carbonate solution and an aqueous sodium chloride solution in order, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is washed with diisopropyl ether and collected by filtration to give said objective compound (515 mg).

NMR (δ ppm, deuteroacetone):

1.20 (3 H, s, J = 6 Hz), 1.50 (3 H, s, J = 5.5 Hz), 2.20 (3 H, s), 2.57 (2 H, s), 3.54 (3 H, s), 4.22 (2 H, s), 4.93 (1 H, s, J = 6 Hz), 5.14 (1 H, s, J = 5 Hz), 5.80 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 6 Hz), 6.96 (1 H, q, J = 5 Hz), 7.34 (1 H, s), 8.30 (1 H, s, J = 9 Hz), 8.50 (1 H, s)

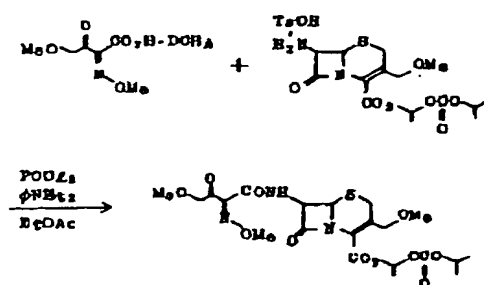
[2b]

The reaction is effected with the same amounts and reaction conditions as in [Example 2a] but using tetrahydrofuran as the solvent to give the above product (351 mg).

[2c]

The reaction is effected with the same amounts and reaction conditions as in [Example 2a] but using dicyclohexylamine (199 mg) and N,N-diethylaniline (328 mg) in place of pyridine to give the above product (494 mg).

[Example 3]



1-(Isopropylloxycarbonyloxy)ethyl 7-(4-methanesulfonyloxy-(Z)-2-methoxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate (Isomer B based on the ester portion)

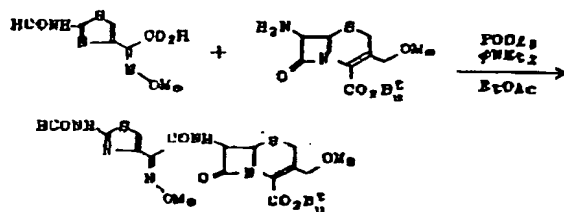
4-Methanesulfonyloxy-(Z)-2-methoxyimino-3-oxo-butyric acid dicyclohexylamine salt (4.42 g), 1-(isopropylloxycarbonyloxy)ethyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate p-toluenesulfonate (Isomer B) (5.47

g), N,N-diethylaniline (2.98 g), phosphorus oxychloride (1.61 g) and ethyl acetate (70 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 1], followed by post-treatment. Recrystallization from ethanol affords the above objective compound (5.46 g). M.P., 120~121°C.

NMR (δ ppm, deuterochloroform):

1.33 (3 H , t , J = 8 Hz) , 1.55 (3 H , t , J = 5.5 Hz) , 3.16 (3 H , s) , 3.36 (3 H , s) , 3.53 (2 H , o) , 4.14 (2 H , s) , 4.85 (1 H , sep , J = 8 Hz) , 4.95 (1 H , d , J = 5 Hz) , 5.22 (2 H , s) , 5.78 (1 H , dd , J = 5 Hz , J = 8 Hz) , 6.87 (1 H , q , J = 1.5 Hz) , 7.12 (1 H , d , J = 8 Hz)

[Example 4]



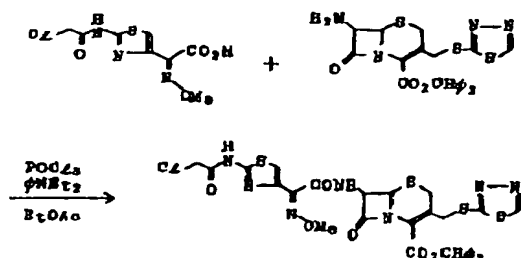
tert-Butyl 7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-methyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (378 mg), tert-butyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate (451 mg), N,N-diethylaniline (492 mg), phosphorus oxychloride (253 mg) and ethyl acetate (7 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 1], followed by post-treatment to give the above objective compound (664 mg). M.P., 140~156°C (decomp.).

NMR (δ ppm, deutero-dimethylsulfoxide):

1.48 (3 H , s) , 3.28 (3 H , s) , 3.58
 (2 H , s) , 3.87 (3 H , s) , 4.10 (2 H ,
 s) , 5.12 (1 H , d , J = 5 Hz) , 5.76 (1 H ,
 dd , J = 5 Hz , J = 8.5 Hz) , 7.34
 (1 H , s) , 8.47 (1 H , s) , 8.62 (1 H ,
 d , J = 8.5 Hz) , 12.52 (1 H , s)

[Example 5]



Diphenylmethyl

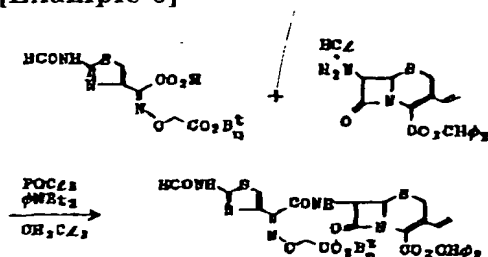
7-[2-(2-chloroacetamidothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Chloroacetamidothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (153 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (248 mg), N,N-diethylaniline (187 mg), phosphorus oxychloride (85 mg) and ethyl acetate (5 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 1], followed by post-treatment to give the above objective compound (664 mg).

NMR (δ ppm, deuterio-chloroform):

3.89 (2 H , s) , 3.88 (3 H , s) , 4.07
 (2 H , s) , 4.38 (2 H , ABq , J = 14 Hz) , 5.03 (1 H , d , J = 5 Hz) , 5.92 (1
 H , dd , J = 5 Hz , J = 8 Hz) , 8.03 (1
 H , s) , 7.99 (1 H , s) , 7.17 (1 H ,
 s) , 7.0 ~ 7.5 (10 H , m) , 7.84 (1 H ,
 d , J = 8 Hz) , 8.85 (1 H , s)

[Example 6]



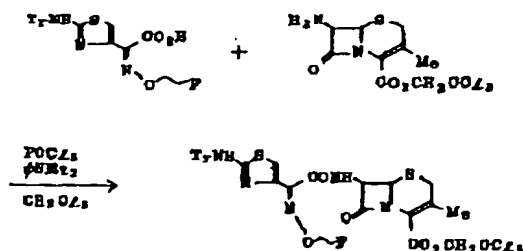
Diphenylmethyl 7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-tert-butoxycarbonylmethoxy-iminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-tert-butoxycarbonylmethoxyiminoacetic acid (254 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (300 mg), N,N-diethylaniline (334 mg), phosphorus oxychloride (118 mg) and methylene chloride (5 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2a], followed by post-treatment to give the above objective compound (451 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

1.42 (9 H , s) , 1.52 (2 H , s) , 4.42 (2 H , s) , 5.05 (1 H , d , J = 5 Hz) , 4.9 ~ 5.6 (3 H , m) , 5.85 (1 H , dd , J = 5 Hz , J = 9 Hz) , 6.00 (1 H , s) , 7.0 ~ 7.5 (10 H , m) , 7.89 (1 H , s) , 8.52 (1 H , s) , 8.74 (1 H , d , J = 9 Hz)

[Example 7]



2,2,2-Trichloroethyl

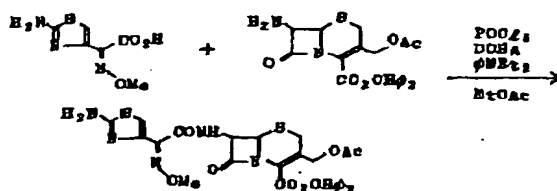
7-[2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(2-fluoroethoxy)iminoacet-amido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(2-fluoroethoxy)iminoacetic acid (499 mg), 2,2,2-trichloroethyl 7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (350 mg), N,N-diethylaniline (463 mg), phosphorus oxychloride (161 mg) and methylene chloride (7 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2a], followed by post-treatment to give the above objective compound (650 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

2.18 (3 H , s) , 2.28 (2 H , ABq , J = 18 Hz) , 4.28 (2 H , s) , 4.5 ~ 5.1 (2 H , m) , 4.88 (2 H , ABq , J = 12 Hz) , 4.98 (1 H , d , J = 5 Hz) , 5.78 (1 H , dd , J = 5 Hz , J = 8 Hz) , 6.88 (1 H , s) , 6.97 (1 H , d , J = 5 Hz) , 7.12 (18 H , s)

[Example 8]



Diphenylmethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate

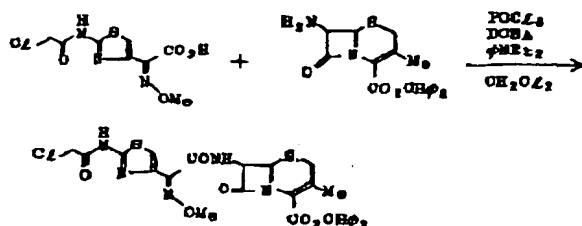
2-(2-Aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (254 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate (503 mg), dicyclohexylamine (228 mg), N,N-diethylaniline (344 mg), phosphorus oxychloride (192 mg) and ethyl acetate (15 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2c], followed by column chromatography using silica gel to give the above objective compound (588 mg).

Developing solvent: n-hexane-ethyl acetate (1:2) \rightarrow ethyl acetate.

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

1.82 (3 H, s), 2.52 (2 H, s), 2.67 (3 H, s), 4.75 (2 H, ABq, $J = 13$ Hz), 4.80 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.85 (2 H, s), 5.90 (1 H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz), 6.59 (1 H, s), 6.77 (1 H, s), 7.17 (10 H, s), 8.00 (1 H, d, $J = 9$ Hz)

[Example 9]



Diphenylmethyl

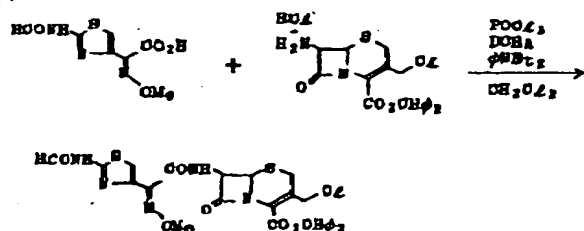
7-[2-(2-chloroacetamidothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Chloroacetamidothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (139 mg), diphenyl-methyl 7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylate (190 mg), dicyclohexylamine (90.6 mg), N,N-diethylaniline (74.5 mg), phosphorus oxychloride (76.7 mg) and methylene chloride (3 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2c], followed by post-treatment to give the above objective compound (295 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

2.01 (3 H, s), 3.20 (2 H, ABq, $J = 13$ Hz), 3.90 (2 H, s), 4.00 (3 H, s), 5.00 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.94 (1 H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz), 6.81 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 7.1 ~ 7.5 (10 H, s), 8.20 (1 H, d, $J = 9$ Hz)

[Example 10]



Diphenylmethyl

7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-

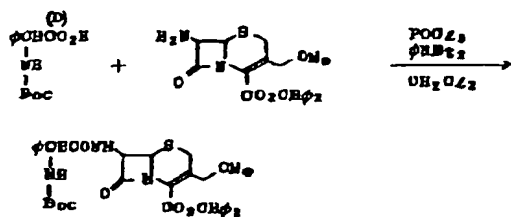
methoxyiminoacetamido]-3-chloromethyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (532 mg), diphenyl-methyl 7-amino-3-chloromethyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (1.0 g), dicyclohexylamine (422 mg), N,N-diethylaniline (661 mg), phosphorus oxychloride (337 mg) and methylene chloride (12 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2c], followed by post-treatment to give the above objective compound (1.084 g).

NMR (δ ppm, deutero-dimethylsulfoxide):

3.97 (2 H, s), 3.98 (3 H, s), 4.44 (2 H, s), 5.28 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.34 (1 H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 8$ Hz), 6.94 (1 H, s), 7.1 ~ 7.8 (10 H, m), 7.48 (1 H, s), 8.48 (1 H, s), 8.78 (1 H, d, $J = 8$ Hz)

[Example 11]



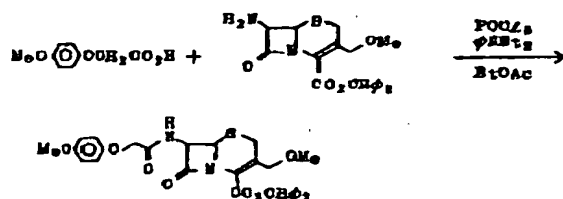
Diphenylmethyl 7-(D- α -tert-butoxybarbonylaminophenylacetamido)-3-methoxymethyl- 3-cephem-4-carboxylate

D- α -tert-Butoxycarbonylaminophenylacetic acid (276 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate (410 mg), N,N-diethylaniline (373 mg), phosphorus oxychloride (169 mg) and methylene chloride (7 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2a], followed by post treatment to give the above objective compound (461 mg).

NMR (δ ppm, deuterio-chloroform):

1.40 (9 H, s), 2.12 (3 H, s), 2.34 (2 H, s), 4.14 (2 H, s), 4.81 (1 H, d, J = 4.5 Hz), 5.17 (1 H, d, J = 8 Hz), 5.72 (1 H, dd, J = 4.5 Hz, J = 8 Hz), 6.84 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.0 ~ 7.5 (10 H, m)

[Example 12]



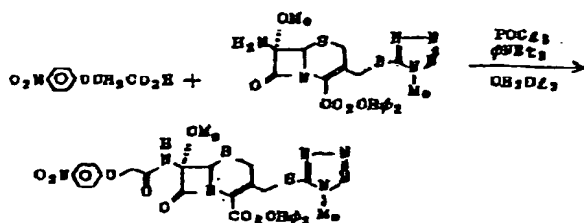
Diphenylmethyl 7-(4-methoxyphenoxy)acetamido-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate

4-Methoxyphenoxyacetic acid (200 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate (410 mg), N,N-diethylaniline (373 mg), phosphorus oxychloride (169 mg) and ethyl acetate (7 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2c], followed by post-treatment to give the above objective compound (550 mg).

NMR (δ ppm, deuterio-chloroform):

2.14 (3 H , s) , 2.44 (2 H , s) , 2.88
 (3 H , s) , 4.17 (2 H , s) , 4.43 (2 H
 , s) , 4.98 (1 H , d , J = 5 Hz) , 5.80
 (1 H , dd , J = 5 Hz , J = 9 Hz) , 6.75
 (4 H , s) , 8.07 (1 H , s) , 7.9 ~ 7.5 (10 H , s)

[Example 13]



Diphenylmethyl 7 β -(4 -nitrophenoxy)acetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate

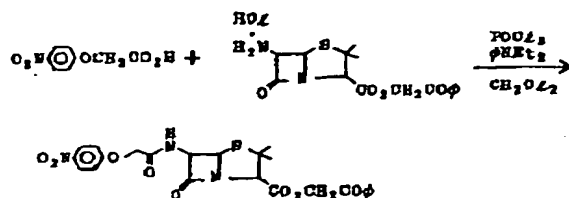
4-Nitrophenoxyacetic acid (118 mg) and N,N-diethylaniline (179 mg) are dissolved in methylene chloride (3 ml) and cooled at -10°C . Phosphorus oxychloride (92 mg) is dropwise added thereto, followed by stirring for 5 minutes. Then, a solution of diphenylmethyl 7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (262 mg) in methylene chloride (2 ml) is dropwise added thereto, and stirring is effected for 1 hour. The reaction mixture is admixed with ethyl acetate, washed with dilute hydrochloric acid, a 5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and an aqueous sodium hydrochloride solution in order, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography on silica gel to give the above objective compound (44 mg).

Developing solvent: ethyl acetate-cyclohexane (1:1).

NMR (δ ppm, deuterio-chloroform):

3.12 (1 H , s) , 3.58 (2 H , s) , 3.78
 (3 H , s) , 4.48 (2 H , ABq , J = 13 Hz
) , 4.63 (2 H , s) , 5.03 (1 H , s) ,
 5.14 (1 H , s) , 6.95 (2 H , d , J = 9 Hz
) , 7.1 ~ 7.8 (11 H , m) , 8.13 (2 H , d
 , J = 9 Hz)

[Example 14]



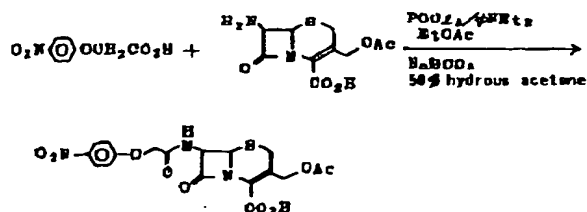
Phenacyl 6-(4-nitrophenoxy)acetamidopenicillanate

Reaction is carried out in the same manner as in [Example 2a] using 4-nitrophenoxyacetic acid (207 mg), phenacyl 6-aminopenicillanate hydrochloride (371 mg), N,N-diethylaniline (463 mg), phosphorus oxychloride (161 mg) and methylene chloride (7 ml), followed by post-treatment to give the above objective compound (430 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

1.53 (3 H , s) , 4.54 (1 H , s) , 4.61
 (3 H , s) , 5.28 (2 H , ABq , J = 13 Hz
) , 5.4 ~ 5.8 (2 H , m) , 6.9 ~ 8.2 (11 H ,
 m) , 8.53 (2 H , d , J = 9 Hz) , 8.11 (2 H , d , J = 9 Hz)

[Example 15]



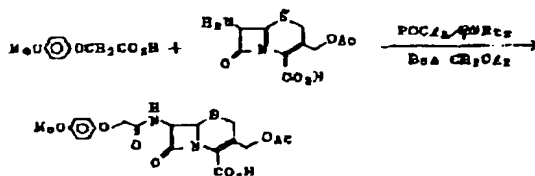
7-(4-Nitrophenoxy)acetamido-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylic acid

4-Nitrophenoxyacetic acid (434 mg) is suspended in ethyl acetate (4 ml), and N,N-diethylaniline (298 mg), followed by cooling to -10°C . Phosphorus oxychloride (337 mg) is dropwise added thereto, followed by stirring for 5 minutes. The resulting mixture is added to a solution of 7-aminocephalosporanic acid (545 mg) and sodium hydrogen carbonate (840 mg) in 50 % hydrous acetone (14 ml) while cooling with ice, and stirring is continued for 1 hour. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure to remove acetone, admixed with a 5 % aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and washed with ethyl acetate. To the aqueous phase, ethyl acetate is added, and conc. hydrochloric acid is added dropwise while stirring to make pH 2. The organic phase is separated, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the above objective compound (630 mg).

NMR (δ ppm, deuterio-dimethylsulfoxide):

2.05 (3 H, s), 2.58 (2 H, d), 4.78 (2 H, s), 4.87 (2 H, ABq, $J = 12 \text{ Hz}$), 5.98 (1 H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6.70 (1 H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.98 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 8.18 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 8.18 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$)

[Example 16]



7-(4-Methoxyphenoxy)acetamido-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylic acid

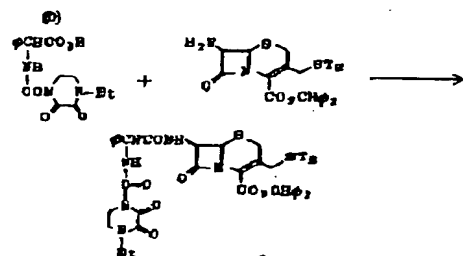
7-Aminocephalosporanic acid (545 mg) is suspended in anhydrous methylene chloride (7 ml) and cooled with ice. N,O-Bistrimethylsilylacetamide (1.03 mg) is dropwise added thereto, and stirring is continued at room temperature for 50 minutes. Separately, 4-methoxyphenoxyacetic acid (401

mg) is dissolved in anhydrous methylene chloride (5 ml), and N,N-diethylaniline (298 mg) is added thereto, followed by cooling to -10°C . Phosphorus oxychloride (337 mg) is dropwise added thereto, followed by stirring for 5 minutes. The resulting mixture is added to the previously obtained mixture at -10°C , and stirring is continued for 30 minutes. After concentration under reduced pressure, ethyl acetate is added thereto, and the resulting mixture is washed with 5 % hydrochloric acid twice and aqueous sodium chloride solution once, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the above objective compound (730 mg).

NMR (δ ppm, deuterio-dimethylsulfoxide):

2.82 (1 H, s), 3.52 (2 H, s), 3.72 (1 H, s), 4.52 (2 H, s), 4.82 (2 H, s), 5.22 (1 H, s), 5.92 (1 H, s), 6.7 ~ 7.0 (4 H, s), 8.02 (1 H, s), 8.72 (1 H, s)

[Example 17]



Diphenylmethyl 7-[D-[2-(2,3-dioxo-4-ethylpiperazin-1-yl)carbonylamino]phenylacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate

Diphenylmethyl 7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (241 mg), D-[2-(2,3-dioxo-4-ethylpiperazin-1-yl)carbonylamino]phenylacetic acid (160 mg) and N,N-diethylaniline (164 mg) are dissolved in methylene chloride (10 ml) and cooled to -10°C . Phosphorus oxychloride (77 mg) is dropwise added thereto, and stirring is

effected at the same temperature as above for 20 minutes. The reaction mixture is admixed with ethyl acetate, washed with dilute hydrochloric acid, a 5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and an aqueous sodium hydrochloride solution in order, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the above objective compound (372 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

1.07 (3 H, t, $J = 7$ Hz), 3.9 ~ 4.2 (2 H, m), 3.75 (3 H, s), 4.22 (2 H, s), 4.94 (1 H, d, $J = 6$ Hz), 5.5 ~ 5.9 (2 H, m), 6.93 (1 H, s), 7.1 ~ 7.7 (15 H, m), 8.91 (1 H, d, $J = 6$ Hz), 9.97 (1 H, d, $J = 7$ Hz)

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60—4189

⑬ Int. Cl.⁴
C 07 D 499/12
501/06

識別記号

庁内整理番号
8413—4C
7169—4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)1月10日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 11 頁)

⑮ β-ラクタム系化合物の製造法

⑯ 発明者 村松重基

東京都品川区広町1丁目2番58
号三共株式会社化学研究所内

⑰ 特 願 昭58—110601

⑱ 出 願 昭58(1983)6月20日

⑱ 発明者 井手純也

東京都品川区広町1丁目2番58
号三共株式会社化学研究所内

⑲ 発明者 藤本光一

東京都品川区広町1丁目2番58
号三共株式会社化学研究所内

⑳ 出 願 人 三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目
1番地の6

㉑ 発明者 中山英司

東京都品川区広町1丁目2番58
号三共株式会社化学研究所内

㉒ 代理人 弁理士 櫻出庄治

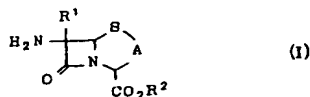
明 細 書

1. 発明の名称

β-ラクタム系化合物の製造法

2. 特許請求の範囲

1. 一般式

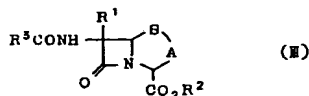


〔式中 A は $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{B} \end{array}$ (B は水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、又は -CH₂D (D は水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、アセトキシ基、カルバモイルオキシ基、アルキルチオ基、芳香族複素環チオ基、又はビリジニオ基を示し)) を、R¹ は水素原子又はアルコキシ基を、R² は水素原子、金属原子、又はエステル残基を示す。〕を有する化合物に、一般式

$$\text{R}^3\text{COOR}^4 \quad (\text{II})$$

〔式中、R³CO はアシル基を、R⁴ は水素原子、金属原子又はアンモニウムイオンを示す。〕を

有するカルボン酸又はカルボン酸の塩をオキシ塩化リンの存在下反応させることを特徴とする一般式



〔式中 A, R¹, R² および R³ は前述したものと同意義を示す〕を有する化合物の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、β-ラクタム系抗生物質のアミノ基のアシル化反応によるβ-ラクタム系抗生物質誘導体の製造法である。

6-アミノペニシラン酸、又は7-アミノセファロsporin酸誘導体のアミノ基をアシル化して得られる種々のβ-ラクタム系抗生物質はすぐれた抗菌活性を示し広く抗菌剤として用いられている。既に6-アミノペニシラン酸、又は7-アミノセファロsporin酸誘導体のアミノ基のアシル化法は多数知られている。すなわ

ち五塩化リンやチオニルクロリドを用いる酸クロリド法、DMF-POC_l₃によるピルスマイヤー法、イソブチルオキシカルボニルクロリドによる混合酸無水物法、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール-DCC、若しくはトリフェニルホスフィン-ジエチルアゾカルボキシレートによる活性エステル化法などがある。

これらのアシル化法は反応温度、用いる溶媒の制約が厳しく、反応中に副反応が起りやすい。たとえばセファロスポリンの3位の二重結合が2位に転位したり、アシル化剤にオキシム基を有する場合シンからアンチへの異性化を起こしたり、アシル化剤の保護基として酸に弱いtert-ブトキシカルボニル基を有する場合には保護基の脱離を起こす。これらの副反応により従来のアシル化法では目的物の単離が煩雑になることが多い。又活性エステル化法、たとえばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール-DCC、若しくはトリフェニルホスフィン-ジエチルアゾカルボキシレートなどを用いた場合には上記の副反

応の他に反応試剤に由来する生成物が生じ目的化合物の分離が困難になる。

本発明者等は、β-ラクタム抗生物質のアミノ基のアシル化法を種々検討し上述の欠点を克服すべく鋭意努力しオキシ塩化リンを用いるアシル化法は反応操作が容易でありかつ上述した副反応を全く起こさず、反応試剤による分離困難な生成物も生ぜず、非常にすぐれたアシル化法であることを見出し本発明を完成した。

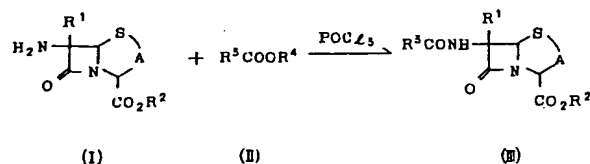
一般式(I)においてR¹は水素原子又はアルコキシ基たとえばメトキシ若しくはエトキシ基である。R²は水素原子金属原子(たとえばリチウム、ナトリウム、又はカリウムなどである。)、又はエステル残基(たとえばカルボキシ基の保護基(カルボキシ基の保護基としては特に限定はなく通常β-ラクタム系抗生物質のカルボキシ基の保護基を用いることができる。たとえばtert-ブチル、ベンツヒドリル、2,2,2-トリクロルエチル、アリル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、トリメチルシリル、メト

キシメチル、ベンジルオキシメチル又はフェニシルなどである)、-CHR⁵OCO₂R⁶基(式中R⁵は水素原子、又は低級アルキル基たとえばメチル、エチル基であり、R⁶は炭素数1~6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、若しくは3-ヘキシル、炭素数1~6個のシクロアルキル基、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、若しくはシクロヘキシル基などである。)、-CH₂OCOR⁷(式中R⁷は、低級アルキル基、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、イソペンチル、若しくはtert-ブチル基、又は低級アルキル基で置換されたシクロアルキル基、たとえば1-メチル-1-シクロペンチル、1-メチル-1-シクロヘキシル、若しくは1-エチル-1-シクロペンチルなどである。)である。)である。

Aは $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{X} \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{B} \end{array}$ (式中Bは水素原子、

ハロゲン原子、たとえば弗素、塩素若しくは臭素原子、低級アルコキシ基、たとえばメトキシ、エトキシ、若しくはプロポキシ基、又は-CH₂D(式中Dは水素原子、ハロゲン原子、たとえば弗素、塩素、臭素、若しくはヨウ素原子、低級アルコキシ基、たとえばメトキシ、若しくはエトキシ基、アセトキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルチオ基、たとえばメチルチオ、若しくはエチルチオ基、芳香族複素環チオ基、たとえば1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ、1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ、1-(2-ジメチルアミノエタン-1-イル)-1H-テトラゾール-5-イルチオ、1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ、若しくは2,5-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-as-トリアジン-3-イルチオ基、又はビリジニオ基、たとえば1-ビリジニオ、若しくは4-カルバモイル-1-ビリジニオ基などで

ある)である。)である。本発明は一般式(I)を有する化合物と一般式(II)を有する化合物を塩基の存在下にオキシ塩化リンを用いて反応させ一般式(III)を有する化合物へ導く化合物(III)の製造法である。



一般式(I)において、 R^3 はクロルメチル基、ジクロルメチル基、置換基を有してもよいフェノキシメチル基(その置換基としてはハロゲン原子、たとえば塩素、若しくは臭素原子、メトキシ基、ニトロ基、又はアセトキシ基などでありその置換基はオルソ、メタ、若しくはパラ位のいずれでもよい)、芳香族複素環置換メチル基、たとえば2-テニル、フルフリル、若しくはアミノ基の保護された(アミノ基の保護基

としては特に限定がなく通常のアミノ基の保護基を用いることができる。たとえばトリチル、ホルミル、クロルアセチル、トリフルオロアセチル、tert-ブトキシカルボニル、2,2,2-トリクロルエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、又はアリルオキシカルボニルである。)2-アミノチアゾール-4-イルメチル基、 $\text{R}^8\text{CH}-$ 基〔式中、 R^8 はフェニル基、オルソ、 NHR^9

メタ、又はパラ位に水酸基、若しくは保護された水酸基(保護基としては特に限定はなく、広く一般的に用いられている水酸基の保護を用いることができる。たとえば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、若しくは2,2,2-トリクロルエトキシカルボニルなどである。)を有するフェニル基、芳香族複素環基、たとえば2-フリル、若しくは2-チエニル基、

$-\text{CHOR}^{10}$ 〔式中、 R^{10} は水素原子、又は水酸基の

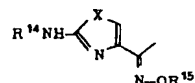
保護基(水酸基の保護基としては特に限定はなく、たとえばトリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、メトキシメチル、又はテトラヒドロピラニルなどである。)である。 R^{11} は低級アルキル基、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル基などである。)である。 R^9 は水素原子、アミノ基の保護基(アミノ基の保護基としては特に限定はなく、たとえばホルミル、アセチル、クロルアセチル、トリフルオロアセチル、トリチル、tert-ブトキシカルボニル、2,2,2-トリクロルエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、又はアリルオキシカルボニルなどである)、アシル基 R^{12}CO 〔式中 R^{12} は4-エチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル、水酸基の保護された6,7-ジ

ヒドロキシクロモン-3-イル、4-ヒドロキシ-6-メチルピリジン-3-イル、4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-3-イル、又はN-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)-N-メチルアミノ基(水酸基の保護基は一般的な水酸基の保護基を用いることができ特に限定はない、たとえばアセチル、トリフルオロアセチル、クロルアセチル、ベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、テトラヒドロピラニル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロルエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、若しくはアリルオキシカルボニル基である)〕である。〕、

$\text{R}^8\text{CH}-$ 〔式中 R^8 は前述したものと同意義を示し、 R^{13}

R^{13} はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基(カルボキシ基の保護基としては特に限定はない)たとえばtert-ブチル、トリチル、ベンツヒ

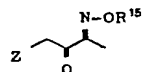
ドリル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、2,2,2-トリクロルエチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル、又はアリルである)、又はスルホン酸基である。]



基〔式中R¹⁴は水素原子又は

アミノ基の保護基(アミノ基の保護基としては特に限定はなく、たとえばトリチル、ホルミル、クロルアセチル、トリフルオロアセチル、tert-ブトキシカルボニル、2,2,2-トリクロルエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、又はアリルオキシカルボニルである。)である。R¹⁵は炭素数1~3個の置換基を有してもよい直鎖、若しくは分枝鎖アルキル基を、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル基(その置換基としてはメチル、エチル、弗素、塩素、臭素原子、水酸基、アセトキシ基、ジメチルアミノ基、又はカルボキシ基である。たとえば-CH₂OH、R¹⁶

(式中R¹⁶は弗素、塩素、臭素原子、水酸基、アセトキシ基、ジメチルアミノ基、又はカルボキシ基である。〕又はR¹⁷R¹⁸C-CO₂R¹⁹基(式中R¹⁷は水素原子、メチル、又はエチル基、R¹⁸は水素原子、メチル、又はエチル基、R¹⁹は水素原子又はカルボキシ基の保護基(カルボキシ基の保護基としては特に限定はなく、たとえばtert-ブチル、トリチル、ベンツヒドリル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、2,2,2-トリクロルエチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル又はアリルである。))である。XはNH基、酸素又は硫黄原子である。なお式中のオキシムはシン配位を有する。〕、又は



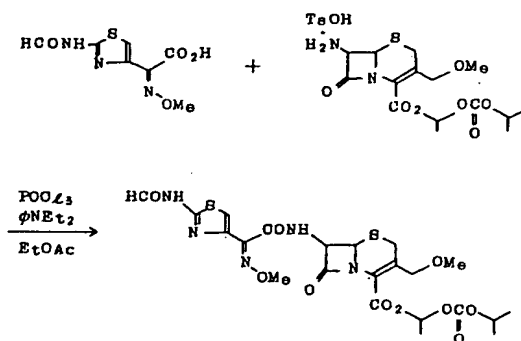
〔式中Zは水素原子、ハロゲン原子たとえば塩素、臭素、若しくはヨウ素原子、メシルオキシ、トシルオキシ、若しくはベンゼンスルホニルオキシ基であり、R¹⁵は前述したものと同意義を示す。なお式中のオキシムはシン配位を有する。〕である。R⁴は水素

原子、金属原子たとえばナトリウム、リチウム、若しくはカリウム、又はアンモニウムイオン(たとえばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジオクチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、シクロヘキシルイソプロピルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、DABCO、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、キノリン、イソキノリンなどとR⁵CO₂H(式中、R⁵は一般式(II)におけるR⁵と同意義を示す)から生成するアンモニウムイオンである。〕である。

一般式(I)を有する化合物と一般式(II)を有する化合物を有機溶媒(使用する溶媒は特に限定はなくベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素、アセトニトリル、酢酸エチル、アセトン、水又は水と上記有機溶媒との混

合物である。)に溶解又は懸濁し、1~3当量の2級又は3級アミン(本反応を妨げないものであれば特に限定はない、たとえばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジオクチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、又はシクロヘキシルイソプロピルアミンなどの2級アミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、DABCO、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、キノリン、又はイソキノリンなどの3級アミンである)の存在下に-30°~室温でオキシ塩化リンを加え10分間~数時間反応させる。反応液を常法に従つて処理すると一般式(III)(式中R¹、R²、R⁵又はAは前述したものと同意義を示す)を有する化合物が得られ、必要に応じてクロマトグラフィー、再結晶、又は再沈殿法により目的物を精製する。以下に実施例をあげて本発明を示す。

【実施例1】

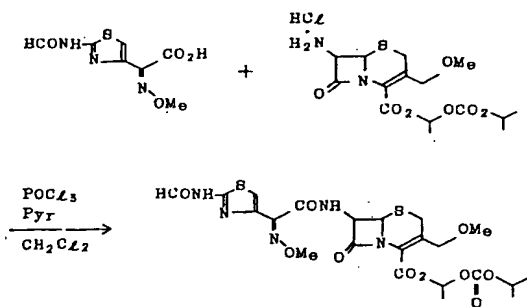


1-(イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル 7-[2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-(Z)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート(エステル部分に由来する異性体 A)

2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-(Z)-2-メトキシイミノ酢酸 252 mg 及び、1-(イソプロピルオキシカルボニルオキ

d, J = 9 Hz), 8.59 (1 H, s)

【実施例2】



1-(イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル 7-[2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-(Z)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート(エステル部分に由来する異性体 B)

(2a)

2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-

シ)エチル 7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート パラトルエンスルホン酸塩(異性体 A) 547 mg を、酢酸エチル 6 ml に懸濁し、N,N-ジエチルアニリン 478 mg を加え、-10℃に冷却する。この溶液に、オキシ塩化リン 169 mg の酢酸エチル(1 ml)溶液を滴下し、同温で 20 分攪拌する。反応液を希塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液次いで食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、採取することにより、上記化合物 537 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重アセトン):

1.28 (6 H, d, J = 6 Hz), 1.54 (3 H, d, J = 5.5 Hz), 3.28 (3 H, s), 3.58 (2 H, s), 3.96 (3 H, s), 4.23 (2 H, s), 4.82 (1 H, sep, J = 6 Hz), 5.15 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.91 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 6.78 (1 H, q, J = 5.5 Hz), 7.33 (1 H, s), 8.38 (1 H,

イル)-(Z)-2-メトキシイミノ酢酸 252 mg 及び、1-(イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル 7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート塩酸塩(異性体 B) 411 mg を塩化メチレン 6 ml に懸濁し、ピリジン 253 mg を加え -15℃に冷却する。この溶液に、オキシ塩化リン 169 mg の塩化メチレン(1 ml)溶液を滴下し、同温で 20 分攪拌する。酢酸エチルを加え、希塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、採取することにより、上記化合物 515 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重アセトン):

1.28 (6 H, d, J = 6 Hz), 1.53 (3 H, d, J = 5.5 Hz), 3.26 (3 H, s), 3.57 (2 H, s), 3.94 (3 H, s), 4.22 (2 H, s), 4.83 (1 H, sep, J = 6 Hz), 5.14 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.88 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 6.86 (1 H, q, J

- 5 Hz), 7.34 (1 H, s), 8.38 (1 H, d, J = 9 Hz), 8.59 (1 H, s)

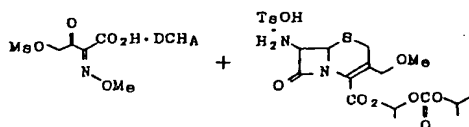
[2b]

〔実施例2a〕の溶媒をテトラヒドロフランにかえて、同量で、同条件下にて反応させることにより、上記化合物351 mgを得る。

[2c]

〔実施例2a〕のピリジンのかわりに、ジシクロヘキシルアミン199 mg及び、N,N-ジエチルアニリン328 mgを用い、同量、同条件下にて反応させることにより、上記化合物494 mgを得る。

〔実施例3〕

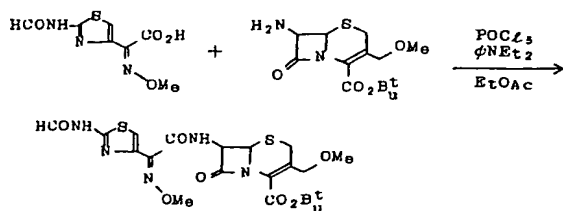


物5.46 gを得る。mp 120 ~ 121 °C

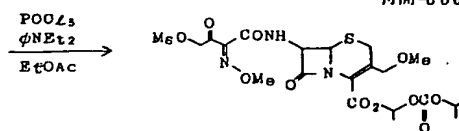
NMR (δ ppm, 重クロロホルム):

1.30 (6 H, d, J = 6 Hz), 1.55 (3 H, d, J = 5.5 Hz), 3.18 (3 H, s), 3.30 (3 H, s), 3.53 (2 H, s), 4.14 (3 H, s), 4.85 (1 H, sep, J = 6 Hz), 4.95 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.22 (2 H, s), 5.76 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 6.87 (1 H, q, J = 5.5 Hz), 7.12 (1 H, d, J = 9 Hz)

〔実施例4〕



ターシャリーブチル 7 - [2 - (2 - ホル



1 - (イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル 7 - (4 - メタンスルホニルオキシ - (Z) - 2 - メトキシイミノ - 3 - オキシブチルアミノ) - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート (エステル部分に由来する異性体B)

4 - メタンスルホニルオキシ - (Z) - 2 - メトキシイミノ - 3 - オキシ酪酸ジシクロヘキシルアミン塩4.42 g、1 - (イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル 7 - アミノ - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレートパラトルエンスルホン酸塩 (異性体B) 5.47 g、N,N-ジエチルアニリン298 g、オキシ塩化リン1.61 g及び、酢酸エチル70 mlを用い、〔実施例1〕と同様に反応させ、処理し、エタノールで再結晶することにより、上記化合

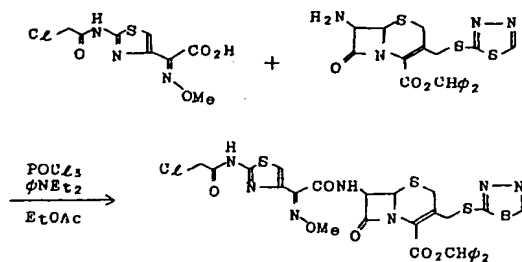
ミルアミノチアゾール - 4 - イル) - (Z) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート 2 - (2 - ホルミルアミノチアゾール - 4 - イル) - (Z) - 2 - メトキシイミノ酢酸378 mg、ターシャリーブチル 7 - アミノ - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート451 mg、N,N-ジエチルアニリン492 mg、オキシ塩化リン253 mg及び、酢酸エチル7 mlを用い、〔実施例1〕と同様に反応させ、処理し、上記化合物664 mgを得る。mp 140 ~ 155 °C

(分解)

NMR (δ ppm, 重ジメチルスルホキシド):

1.48 (9 H, s), 3.20 (3 H, s), 3.50 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 4.10 (2 H, s), 5.12 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.76 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 8.5 Hz), 7.34 (1 H, s), 8.47 (1 H, s), 9.62 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 12.52 (1 H, s)

〔実施例5〕



ジフェニルメチル 7-[2-(2-クロル
アセトアミドチアゾール-4-イル)-(2)-2-
-メトキシイミノアセトアミド]-3-(1,3,
4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-
3-セフェム-4-カルボキシレート
2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-
4-イル)-(2)-2-メトキシイミノ酢酸 153
mg、ジフェニルメチル 7-アミノ-3-(1,
3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-
3-セフェム-4-カルボキシレート 248 mg、
N,N-ジエチルアニリン 187 mg、オキシ塩化リ

ジフェニルメチル 7-[2-(2-ホルミ
ルアミノチアゾール-4-イル)-(2)-2-タ
ーシャリープトキシカルボニルメトキシイミノ
アセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-
4-カルボキシレート

2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-
イル)-(2)-2-ターシャリープトキシカルボ
ニルメトキシイミノ酢酸 254 mg、ジフェニルメ
チル 7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム
-4-カルボキシレート塩酸塩 300 mg、N,N-
ジエチルアニリン 334 mg、オキシ塩化リン 118
mg 及び塩化メチレン 5 ml を用い、〔実施例 2a〕
と同様に反応させ、処理し、上記化合物 451 mg
を得る。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム)

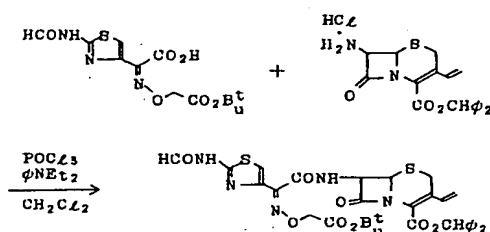
1.42 (9 H, s), 3.52 (2 H, s), 4.62
(2 H, s), 5.05 (1 H, d, J = 5 Hz),
4.9 ~ 5.6 (3 H, m), 5.85 (1 H, dd, J
= 5 Hz, J = 9 Hz), 6.90 (1 H, s),
7.0 ~ 7.5 (10 H, m), 7.39 (1 H, s),

シ 8.5 mg 及び酢酸エチル 5 ml を用い、〔実施例
1〕と同様に反応させ、処理し、上記化合物
290 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム):

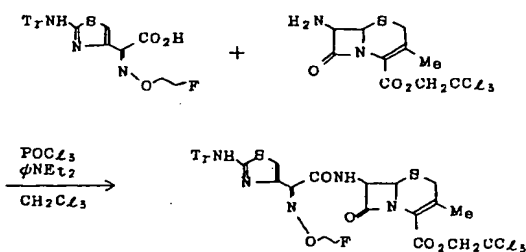
3.69 (2 H, s), 3.98 (3 H, s), 4.07
(2 H, s), 4.38 (2 H, ABq, J = 14 Hz
) , 5.03 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.92 (1
H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 6.88 (1
H, s), 7.09 (1 H, s), 7.17 (1 H,
s), 7.0 ~ 7.5 (10 H, m), 7.84 (1 H,
d, J = 9 Hz), 8.85 (1 H, s)

〔実施例6〕



8.52 (1 H, s), 8.74 (1 H, d, J = 9
Hz)

〔実施例7〕



2,2,2-トリクロルエチル 7-[2-(2-
トリチルアミノチアゾール-4-イル)-(2)-
2-(2-フルオロエトキシ)イミノアセト
アミド]-3-メチル-3-セフェム-4-カ
ルボキシレート

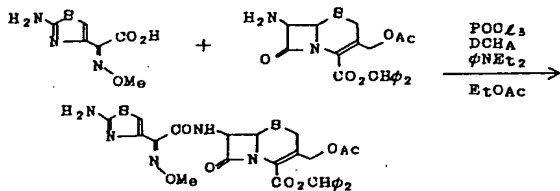
2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-
イル)-(2)-2-(2-フルオロエトキシ)イ
ミノ酢酸 489 mg、2,2,2-トリクロルエチル
7-アミノ-3-メチル-3-セフェム-4-

カルボキシレート塩酸塩 350 mg、N,N-ジエチルアニリン 463 mg、オキシ塩化リン 161 mg 及び塩化メチレン 7 ml を用い、〔実施例 2a〕と同様に反応させ、処理し、上記化合物 650 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム) :

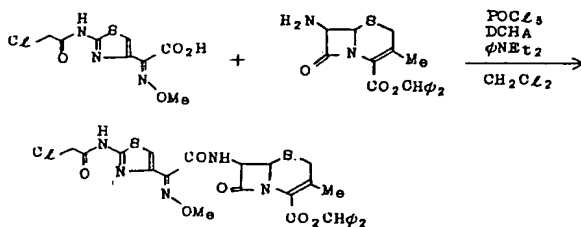
2.18 (3 H, s), 3.33 (2 H, ABq, $J = 18$ Hz), 4.23 (2 H, s), 4.5 ~ 5.1 (2 H, m), 4.80 (2 H, ABq, $J = 12$ Hz), 4.99 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.78 (1 H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 8$ Hz), 6.63 (1 H, s), 6.97 (1 H, d, $J = 8$ Hz), 7.22 (16 H, s)

〔実施例 8〕



9 Hz), 6.50 (1 H, s), 6.77 (1 H, s), 7.17 (10 H, s), 8.00 (1 H, d, $J = 9$ Hz)

〔実施例 9〕



ジフェニルメチル 7-[2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イル)-(2)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート

2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イル)-(2)-2-メトキシイミノ酢酸 138 mg、ジフェニルメチル 7-アミノ-3-メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート 190 mg、ジシクロヘキシルアミン 90.6 mg、N,N-ジ

ジフェニルメチル 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-(2)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-アセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-(2)-2-メトキシイミノ酢酸 254 mg、ジフェニルメチル 7-アミノ-3-アセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート 503 mg、ジシクロヘキシルアミン 228 mg、N,N-ジエチルアニリン 344 mg、オキシ塩化リン 192 mg 及び酢酸エチル 15 ml を用い、〔実施例 2c〕と同様に反応させ、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、上記化合物 588 mg を得る。
展開溶媒：ローヘキサン-酢酸エチル (1:2)
→ 酢酸エチル

NMR (δ ppm, 重クロロホルム)

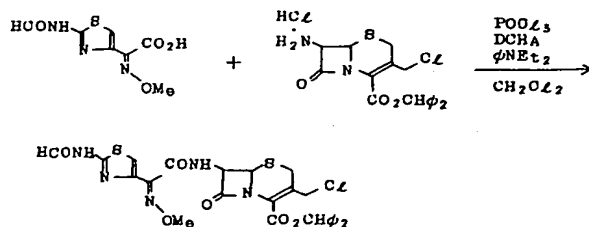
1.92 (3 H, s), 3.32 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 4.75 (2 H, ABq, $J = 13$ Hz), 4.88 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.65 (2 H, s), 5.86 (1 H, dd, $J = 5$ Hz, $J =$

エチルアニリン 745 mg、オキシ塩化リン 76.7 mg、及び塩化メチレン 3 ml を用い、〔実施例 2c〕と同様に反応させ、処理し、上記化合物 295 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム)

2.08 (3 H, s), 3.28 (2 H, ABq, $J = 18$ Hz), 3.98 (2 H, s), 4.00 (3 H, s), 5.06 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.94 (1 H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz), 6.87 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 7.1 ~ 7.5 (10 H, m), 8.28 (1 H, d, $J = 9$ Hz)

〔実施例 10〕

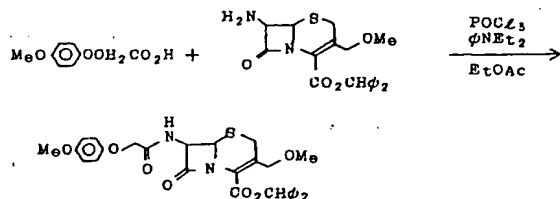


ジフェニルメチル 7-(2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-(2)-2-メトキシイミノアセトアミド)-3-クロルメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート

2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-(2)-2-メトキシイミノ酢酸 533 mg、ジフェニルメチル 7-アミノ-3-クロルメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート塩酸塩 1.0 g、ジシクロヘキシルアミン 422 mg、N,N-ジエチルアニリン 661 mg、オキシ塩化リン 337 mg、及び塩化メチレン 12 ml を用い、〔実施例 2c〕と同様に反応させ、処理し、上記化合物 1.084 g を得る。

NMR (δ ppm, 重ジメチルスルホキシド) :
 3.67 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 4.44 (2 H, s), 5.25 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.94 (1 H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz), 6.84 (1 H, s), 7.1 ~ 7.6 (10 H, m), 7.40 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 9.70 (1 H, d, $J = 8$ Hz)

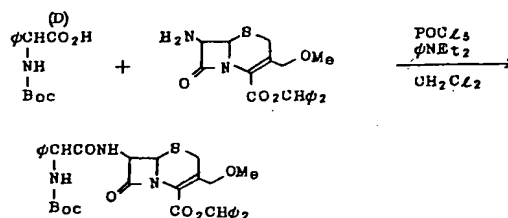
NMR (δ ppm, 重クロロホルム) :
 1.40 (9 H, s), 3.13 (3 H, s), 3.34 (2 H, s), 4.14 (2 H, s), 4.81 (1 H, d, $J = 4.5$ Hz), 5.17 (1 H, d, $J = 6$ Hz), 5.72 (1 H, dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 9$ Hz), 6.84 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 6.85 (1 H, s), 7.0 ~ 7.5 (16 H, m)
 [実施例 12]



ジフェニルメチル 7-(4-メトキシフェノキシ)アセトアミド-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート

4-メトキシフェノキシ酢酸 200 mg、ジフェニルメチル 7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート 410 mg、

[実施例 11]



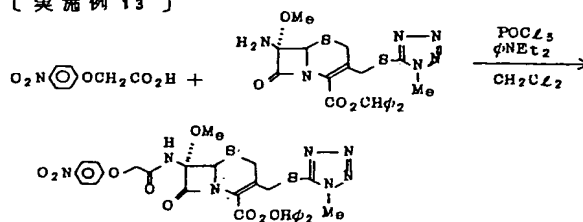
ジフェニルメチル 7-(D- α -ターシャリーブトキシカルボニルアミノフェニルアセトアミド)-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート

D- α -ターシャリーブトキシカルボニルアミノフェニル酢酸 276 mg、ジフェニルメチル 7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート 410 mg、N,N-ジエチルアニリン 373 mg、オキシ塩化リン 169 mg、及び塩化メチレン 7 ml を用い、〔実施例 2a〕と同様に反応させ、処理し、上記化合物 461 mg を得る。

N,N-ジエチルアニリン 373 mg、オキシ塩化リン 169 mg、及び酢酸エチル 7 ml を用い、〔実施例 1〕と同様に反応させ、処理し、上記化合物 550 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム) :
 3.14 (3 H, s), 3.44 (2 H, s), 3.68 (3 H, s), 4.17 (2 H, s), 4.43 (2 H, s), 4.90 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.80 (1 H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz), 6.75 (4 H, s), 6.87 (1 H, s), 7.0 ~ 7.5 (10 H, m)

[実施例 13]

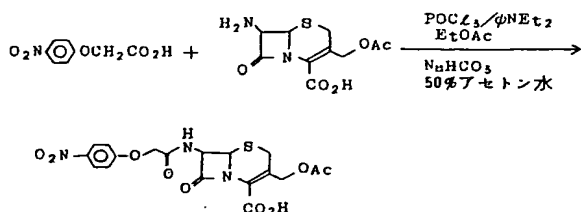


ジフェニルメチル 7-(4-ニトロフェ

NMR (δ ppm , 塩化クロホルム)

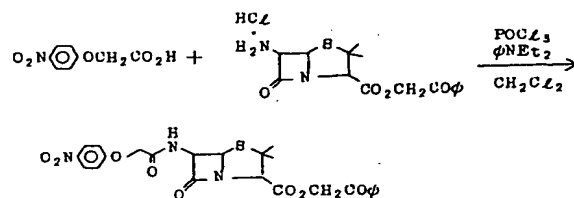
NMR (δ ppm , 重クロロホルム)

[实施例 15]



4-ニトロフェノキシ酢酸 434 mg を酢酸エチル

〔实施例 14〕

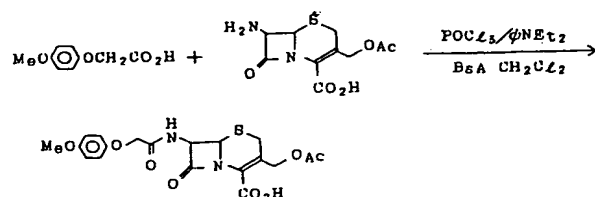


4-ニトロフェノキシ酢酸 207 mg、フェナシ
ル 6-アミノベニシラネート塩酸塩 371 mg、
N,N-ジエチルアニリン 463 mg、オキシ塩化リ
ン 161 mg、及び塩化メチレン 7 mlを用い、〔実

NMR (δ ppm , 重ジメチルスルホキシド)

- 620 -

〔実施例 16〕



7-(4-メトキシフェノキシ)アセトアミド-3-アセトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸

7-アミノセフアロソポラン酸 545 mg を、無水塩化メチレン 7 ml に懸濁し氷冷する。N,O-ビストリメチルシリルアセトアミド 1.03 mg を滴下し、室温で 50 分攪拌する。一方、4-メトキシフェノキシ酢酸 401 mg を無水塩化メチレン 5 ml にとかし、N,N-ジエチルアニリン 298 mg を加え -10℃ に冷却し、オキシ塩化リン 337 mg を滴下し 5 分攪拌する。この溶液を、先の溶液に -10℃ で加え、30 分攪拌する。減圧濃縮後、

ジフェニルメチル 7-[D-[2-(2,3-ジオキソ-4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]フェニルアセトアミド]-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート

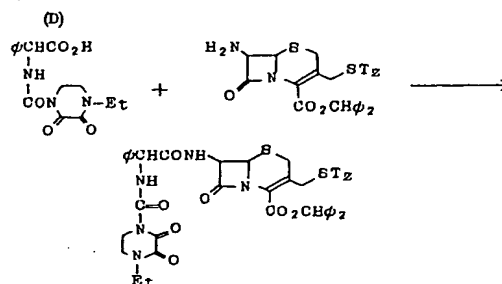
ジフェニルメチル 7-アミノ-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート 247 mg、D-[2,3-ジオキソ-4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]フェニル酢酸 160 mg 及び、N,N-ジエチルアニリン 164 mg を、塩化メチレン 10 ml にとかし、-10℃ に冷却する。オキシ塩化リン 77 mg を滴下後、同温で 20 分攪拌し、酢酸エチルを加え、希塩酸、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、372 mg の上記化合物を得た。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム)

酢酸エチルを加え、5% 塩酸水で 2 回、食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、上記化合物 730 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重ジメチルスルホキシド)
2.03 (3H, s), 3.53 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.85 (2H, ABq, J = 13 Hz), 5.08 (1H, d, J = 5 Hz), 5.70 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 8 Hz), 6.7 ~ 7.0 (4H, m), 8.88 (1H, d, J = 8 Hz)

〔実施例 17〕



1.07 (3H, t, J = 7 Hz), 3.1 ~ 4.2 (8H, m), 3.75 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.94 (1H, d, J = 5 Hz), 5.5 ~ 5.9 (2H, m), 6.83 (1H, s), 7.1 ~ 7.7 (15H, m), 8.01 (1H, d, J = 8 Hz), 9.97 (1H, d, J = 7 Hz)

特許出願人 三共株式会社
代理人 井理士 櫻出 庄治